



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVODOPA - CARBIDOPA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiparkinsonianos. Dopa y derivados de la dopa.

Código ATC: N04BA02.

3.1. Farmacodinamia

La levodopa se convierte en dopamina por la acción de una enzima natural llamada DOPA descarboxilasa. Esa conversión tiene lugar tanto en la circulación periférica como en el sistema nervioso central una vez que la levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica. La activación de los receptores centrales de la dopamina mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson pero la activación de los receptores periféricos causa náuseas y vómitos por lo que la levodopa suele administrarse en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, en este caso carbidopa, que es muy polar (y cargada a pH fisiológico) y no puede atravesar la barrera hematoencefálica; sin embargo, impide la conversión periférica de la levodopa en dopamina y por lo tanto reduce los efectos secundarios periféricos no deseados de ese fármaco. El uso de carbidopa también aumenta la cantidad de levodopa disponible en el torrente sanguíneo para entrar en el cerebro.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La levodopa se absorbe con rapidez en el intestino delgado; la enzima DOPA descarboxilasa convierte 95% de la absorción en dopamina en el estómago, en el intestino y en el hígado por metabolismo de primer paso.

La levodopa y la carbidopa alcanzan su concentración plasmática máxima de una a tres horas después de su administración. La vida media terminal de la levodopa es de alrededor de dos a tres horas en presencia de carbidopa. Por efecto de la carbidopa, la depuración plasmática de la levodopa se reduce a aproximadamente el cincuenta por ciento. De la dosis oral de carbidopa se absorbe del 40% al 60%.

La unión de ese fármaco a las proteínas es moderada (36%) y debido a su vida media, incrementa la vida media plasmática de la levodopa de una hora a dos horas y, en algunos casos, hasta quince horas.

La absorción de la levodopa en el intestino delgado tiene lugar a través de un mecanismo de transporte por el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Por lo tanto, una dieta con alto contenido de proteínas puede disminuir el efecto terapéutico de la levodopa mientras que una dieta pobre en proteínas o la administración oral de levodopa en ayunas pueden potenciar su efecto terapéutico.

Distribución

Al alcanzar la circulación se une en un 10 - 30% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente a los tejidos (Vd: 57 litros); en especial a páncreas, hígado, intestinos, glándulas salivales, riñones y piel; pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no afecta a la levodopa que llega al SNC.

En ausencia de carbidopa y debido a la rápida y extensa descarboxilación periférica, menos del 1% de la levodopa absorbida es distribuida al SNC. Sin embargo, la presencia de carbidopa impide dicho proceso al inhibir a la dopa-decarboxilasa, dando lugar a un aumento de las concentraciones séricas de levodopa y de la cantidad que finalmente ingresa al cerebro. Así mismo, su vida media plasmática se eleva de 50 minutos (levodopa sola) a 1,5 - 2 horas (levodopa + carbidopa).

Biotransformación

En presencia de la carbidopa, la levodopa es metabolizada sobre todo a aminoácidos y, en menor cantidad, a derivados de las catecolaminas. La Levodopa es mayoritariamente descarboxilada a dopamina y subsecuentemente transformada en los ácidos dihidroxifenilacético y homovanílico. Una pequeña cantidad es metabolizada a norepinefrina, epinefrina, metoxitiramina, 6-O-metildopa y otros productos con poca o nula actividad farmacológica.

Eliminación

Se elimina por vía renal en la orina de veinticuatro horas y aumenta en 6% la cantidad urinaria excretada de levodopa, de la que la pequeña dosis que atraviesa la barrera hematoencefálica se descarboxila a dopamina. Se elimina por vía renal como metabolitos de la dopamina (ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico). También se excreta en la leche materna y difunde a la placenta.

Insuficiencia renal

No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con deterioro renal. No obstante, en pacientes sometidos a diálisis puede considerarse la posibilidad de ampliar el intervalo posológico de levodopa – carbidopa - entacapona

Insuficiencia hepática

No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de carbidopa y levodopa en pacientes con deterioro hepático, pero se aconseja precaución si se administra levodopa – carbidopa - entacapona a pacientes con deterioro hepático leve o moderado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Al combinar carbidopa con levodopa, la absorción de ésta es similar en ancianos y jóvenes, pero el AUC sigue siendo 1,5 veces superior en los ancianos debido a que con la edad disminuyen la actividad de la DDC y el aclaramiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de levodopa - carbidopa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Sexo

La biodisponibilidad de la levodopa es significativamente superior en las mujeres que en los varones. En los estudios farmacocinéticos sobre levodopa - carbidopa, la biodisponibilidad de levodopa es superior en mujeres que en varones, debido principalmente a la diferencia en el peso corporal, mientras que no hay diferencia en función del sexo con carbidopa.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los ensayos para determinar potencial mutagénico de la combinación levodopa - carbidopa han resultado negativos. En ratas expuestas por 2 años a dosis de levodopa y carbidopa 4 y 2 veces, respectivamente, superiores a las equivalentes usadas en humanos no hubo evidencias de carcinogenicidad.

Los estudios de reproducción en ratas con dosis de levodopa - carbidopa 5 y 2 veces, respectivamente, superiores a las dosis máximas usadas en humanos revelaron disminución del número de crías nacidas vivas. Los ensayos de teratogenicidad no mostraron anomalías en ratones con dosis de la combinación levodopa - carbidopa hasta 20 veces superiores a las usadas en humanos. Sin embargo, en conejos con dosis de levodopa y carbidopa hasta 10 y 20 veces, respectivamente, superiores a las de los humanos se registraron malformaciones viscerales y esqueléticas. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

La dosificación de levodopa - carbidopa debe ser cuidadosamente titulada de acuerdo a los requerimientos individuales de cada del paciente, la respuesta clínica al tratamiento y su tolerancia al mismo.

Debido a que la enfermedad de Parkinson es una condición progresiva, la respuesta al tratamiento debe ser periódicamente evaluada y la dosificación ajustada según necesidad.

Dosificación con formulaciones de liberación convencional

Se recomienda iniciar tratamiento con la tableta de levodopa 100 mg - carbidopa 25 mg cada 8 horas, con incrementos de 1 tableta cada 1-2 días hasta un máximo de 8 tabletas/día (levodopa 800 mg - carbidopa 200 mg / día).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de ser necesario iniciar con una dosis mayor de levodopa se recomienda la tableta de levodopa 250 mg - carbidopa 25 mg cada 6 o 8 horas, con incrementos de $\frac{1}{2}$ o 1 tableta cada 1 - 2 días hasta un máximo de 8/día (levodopa 2 g - carbidopa 200 mg / día).

En ambos casos, luego de iniciada la terapia ajustar la dosis, si fuese necesario, cada 3 días en función de la respuesta clínica y tolerancia del paciente. Por lo general se logra respuesta adecuada con una dosis diaria de levodopa de 400 mg a 1,6 g y carbidopa 100 a 400 mg en dosis dividida cada 4 - 8 horas durante la vigilia.

Dosificación con formulaciones de liberación controlada

Pacientes que ya reciben tratamiento con formulaciones de liberación convencional: Iniciar tratamiento con formulaciones de liberación controlada que aporten aproximadamente el 20% de la dosis diaria previa de levodopa.

Al efecto, se ha sugerido el siguiente esquema:

Dosis diaria total previa con formulación de liberación convencional	Dosis diaria total recomendada con formulaciones de liberación controlada
300 - 400 mg	200 mg cada 12 horas
500 - 600 mg	300 mg cada 12 horas o 200 mg cada 8
700 - 800 mg	800 mg divididos en 3 o más dosis
900 - 1000 mg	1000 mg divididos en 3 o más dosis
1100 - 1200 mg	1200 mg divididos en 3 o más dosis
1300 - 1400 mg	1400 mg divididos en 3 o más dosis
1500 - 1600 mg	1600 mg divididos en 3 o más dosis

Antes de comenzar la terapia se debe suspender el tratamiento con la formulación de liberación convencional 12 horas antes.

Pacientes que no reciben tratamiento con formulaciones de liberación convencional: Iniciar tratamiento con la tableta de liberación controlada de levodopa 200 mg - carbidopa 50 mg cada 12 horas.

En ambos casos, luego de iniciada la terapia ajustar la dosis, si fuese necesario, cada 3 días en función de la respuesta clínica y tolerancia del paciente. Por lo general se logra respuesta adecuada con una dosis diaria de levodopa de 400 mg a 1,6 g y carbidopa 100 a 400 mg en dosis dividida cada 4 - 8 horas durante la vigilia.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad de levodopa - carbidopa en pacientes menores de 18 años de edad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

Formulaciones de liberación convencional: 2 g de levodopa y 200 mg de carbidopa.
Formulaciones de liberación controlada: 1,6 g de levodopa y 400 mg de carbidopa.
El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad de levodopa - carbidopa en pacientes menores de 18 años de edad.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas y preferiblemente a las mismas horas todos los días. No exceder la dosis prescrita ni interrumpir bruscamente el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Pérdida de peso, disminución del apetito.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, alucinaciones, confusión, sueños anómalos, ansiedad, insomnio, deterioro mental (deterioro de la memoria, demencia), somnolencia.

Poco frecuentes: Psicosis, agitación.

Frecuencia no conocida: Comportamiento suicida, síndrome de desregulación de dopamina.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Discinesia

Frecuentes: Agravamiento del parkinsonismo (bradicinesia), temblor, fenómeno "on and off", distonía, mareo, cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones.

Frecuencia no conocida: Síndrome maligno por neurolépticos.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, midriasis.

Poco frecuentes: Diplopía, crisis oculógiras.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Episodios cardiacos isquémicos distintos del infarto de miocardio (angina de pecho), ritmo cardiaco irregular, hipotensión ortostática, hipertensión.

Poco frecuentes: Infarto de miocardio, parestia, parestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia: Disnea.

Poco frecuentes: Dolor torácico, dificultad para respirar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, anorexia.

Frecuentes: Estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor y malestar abdominal, sequedad de boca.

Poco frecuentes: Colitis, disfagia, hipo, hemorragia digestiva.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Anomalías de las pruebas de función hepática.

Frecuencia no conocida: Hepatitis con manifestaciones primordialmente colestáticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema, hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Cambios de color distintos de los de la orina (p.ej., piel, uñas, cabello, sudor).

Raras: Angioedema.

Frecuencia no conocida: Urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor muscular, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Frecuentes: Espasmos musculares, artralgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Cromaturia.

Frecuentes: Infección urinaria

Poco frecuentes: Retención de orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema periférico, caídas, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Malestar general.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos con actividad antagonista de los receptores dopaminérgicos (como fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepinas, risperidona y papaverina), pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa.

La metoclopramida puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa al mejorar el vaciamiento gástrico y favorecer la llegada del fármaco en sus sitios de óptima absorción en el intestino delgado. Sin embargo, por su efecto antagonista dopaminérgico podría también reducir la eficacia del fármaco. Durante la terapia conjunta se ha observado exacerbación de los síntomas del Parkinson.

Los anticolinérgicos por su efecto ralentizando el vaciamiento gástrico, pueden disminuir la absorción de levodopa en el intestino delgado y comprometer su eficacia terapéutica.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El uso de agentes con actividad simpatomimética puede conducir a la aparición de arritmias cardíacas.

Agentes con actividad inhibidora no selectiva de la enzima monoaminoxidasa (como felnezina, y tranilcipromina) podrían incrementar los niveles de dopamina y norepinefrina dando lugar a una excesiva estimulación cardiovascular y a la posibilidad de crisis hipertensivas. Se recomienda suspender la administración de éstos como mínimo 2 semanas antes de iniciar un tratamiento con levodopa.

El uso con inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa tipo B (como la selegilina) es aceptable, pero con precaución ante la posibilidad de hipotensión ortostática severa.

Existen reportes de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con levodopa a quienes se les administró linezolid.

La coadministración con metildopa puede dar lugar a una potenciación mutua del efecto hipotensor de ambos. Adicionalmente, se ha sugerido que la metildopa podría incrementar la biodisponibilidad sistémica de la levodopa y el riesgo de toxicidad al prevenir su descarboxilación periférica por bloqueo de la dopa- descarboxilasa (similar a carbidopa). Con la isoniazida se ha descrito un efecto similar.

Con sales de hierro (sulfato ferroso y gluconato ferroso) se ha descrito disminución de la biodisponibilidad de la levodopa debido a la formación de quelatos no absorbibles a nivel gastrointestinal.

El uso de anestésicos generales (como halotano y ciclopropano) en pacientes que reciben levodopa puede dar lugar a arritmias cardíacas.

Se han reportado casos raros de hipertensión y disquinesia con el uso conjunto de Levodopa y antidepresivos tricíclicos. Se ha descrito un efecto similar con la administración de paroxetina.

Se ha documentado disminución de la respuesta a la levodopa cuando se usa en combinación con fenitoína. Se desconoce el mecanismo de acción.

Los alimentos ricos en proteínas pueden interferir la absorción intestinal de Levodopa y reducir su biodisponibilidad.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Las terapias con levodopa pueden causar: Falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usan métodos basados en la reducción de las sales de cobre, o falsos negativos por el método de la glucosa-oxidasa.

Falsos positivos de cuerpos cetónicos urinarios cuando se utilizan cintas reactivas para la determinación.

Falsos positivos en las determinaciones de ácido úrico en sangre y orina cuando se usan métodos colorimétricos.

Falsos aumentos de catecolaminas urinarias cuando se miden por el método de Hingerty y falsas reducciones de ácido vanilmandélico urinario si se usa el método de Pisano. Falsos positivos en el test de anti-globulina (prueba de Coombs directa).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico se ha asociado a la aparición de un cuadro clínico parecido a un síndrome neuroléptico maligno, con manifestaciones que incluyen: hipertermia, rigidez muscular, movimientos involuntarios, alteraciones mentales y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Por ello, en caso de ser necesario discontinuar el tratamiento, se recomienda hacerlo en forma gradual. Así mismo, se debe informar a los pacientes la importancia de no suspender la terapia o reducir la dosificación sin el conocimiento del médico.

Durante el tratamiento se recomienda evaluación periódica de la función hepática, renal, hematopoyética y cardiovascular del paciente, así como de su respuesta al tratamiento.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor de desarrollar melanomas que la población general. No está claro si ello es debido al Parkinson o a otros factores, incluidos los medicamentos. Por tal razón, se recomienda la realización de exámenes dermatológicos frecuentes orientados a la detección precoz de dicha patología.

Los pacientes, y principalmente sus familiares, acompañantes o cuidadores, deben ser advertidos de la posibilidad de alteraciones conductuales y tendencias compulsivas relativas al juego, a las comidas, a las compras o al sexo. En caso de presentarse alguna manifestación en tal sentido, debe ser comunicarla de inmediato al médico.

Levodopa puede generar en algunos pacientes trastornos de conducta, psicosis, depresión e ideación suicida. Se debe advertir en tal sentido a sus familiares, acompañantes o cuidadores a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible cualquier manifestación o reacción que sugiera o haga sospechar el riesgo.

Dado que el tratamiento con levodopa puede ocasionar confusión, somnolencia y episodios de sueño repentinos, podría también afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Se debe advertir a los pacientes tal posibilidad.

Se debe informar a los pacientes que el tratamiento con levodopa - carbidopa puede oscurecer la orina, el sudor y la saliva.

Aunque no es recomendable el uso de levodopa en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto podrían ser tratados con precaución siempre que la presión intraocular esté bien controlada antes del tratamiento y se asegure un control riguroso durante el mismo.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, asma bronquial o enfisema tratado con simpatomiméticos, disfunción hepática o renal severa, trastornos endocrinos, antecedentes o presencia de psicosis, o historia de convulsiones.

Se debe tener precaución extrema en pacientes con historia reciente de infarto al miocardio que presenten arritmias auriculares, nodales o ventriculares residuales. En



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ellos se debe vigilar cuidadosamente la función cardíaca durante el período inicial de titulación de la dosis.

En pacientes con historia de úlcera péptica existe un riesgo incrementado de hemorragia gastrointestinal.

8.2. Embarazo

Dado que en ensayos experimentales con la asociación levodopa - carbidopa se ha evidenciado daño fetal y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, este producto no debe ser administrado durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Tanto levodopa como carbidopa se excretan en la leche materna y no se conoce la seguridad de la combinación durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con carbidopa administrada en monoterapia o con la combinación de levodopa y carbidopa.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, sobre el peligro de conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta suponga un riesgo, pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Lesiones cutáneas no diagnosticadas e historia de melanoma maligno.

Embarazo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de una sobredosificación son cualitativamente similares a las reacciones secundarias que cabe esperar con el uso de dosis terapéuticas, aunque de mayor severidad. Se pueden presentar: náuseas, vómitos, mareo, confusión, agitación, palpitations y arritmias cardíacas (bradicardia, taquicardia ventricular), respiración de Cheyne-Stokes, manchas en la piel, la lengua, la conjuntiva y cromaturia.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 1 hora), se aconseja ingresar al paciente y aplicar medidas de apoyo generales orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Monitorización electrocardiográfica y observación constante del paciente ante la posibilidad de arritmias. En caso necesario, instituir Terapia antiarrítmica adecuada. Se desconoce la utilidad de la diálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Durante el uso de este medicamento evitense trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022